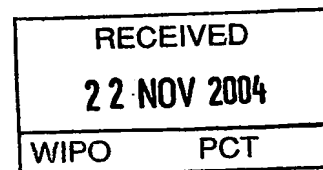


# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP04/12230

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



### Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 51 301.9

**Anmeldetag:** 31. Oktober 2003

**Anmelder/Inhaber:** Hexal AG, 83607 Holzkirchen/DE

**Bezeichnung:** Retardierte Dosisform aus mehreren Einzeleinheiten

**IPC:** A 61 K 9/54

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. Oktober 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Schmidt C.



Unser Zeichen: HXDEEUDDRA

Neue deutsche Patentanmeldung

HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen

30. Oktober 2003

### Retardierte Dosisform aus mehreren Einzeleinheiten

Die Erfindung bezieht sich auf eine Dosisform aus mehreren Einzeleinheiten (= multiple-unit-dosage-form) in der wirkstoffhaltige Mikropellets vorliegen, die einen retardierenden Überzug aufweisen, der aus wässriger Dispersion aufgebracht wird. Das Überziehen der Mikropellets erfolgt erfindungsgemäß mit Hilfe zweier Trennmittel, wobei das eine Trennmittel eine Dichte kleiner  $1 \text{ g/cm}^3$  und das andere Trennmittel eine Dichte größer  $1 \text{ g/cm}^3$  aufweist.

Multiple-unit-dosage-forms werden bevorzugt als Retard-Formulierungen eingesetzt. Eine multiple-unit-dosage-form kann eine Tablette sein, die rasch im Magen zerfällt und eine Vielzahl überzogener Einheiten freisetzt. Sie kann auch als eine mit Mikropellets gefüllte Kapsel vorliegen. Der retardierende Überzug umhüllt den Wirkstoff und erlaubt so eine graduelle Freisetzung.

Ein Vorteil einer Retard-Formulierung ist das gleichmäßige und langanhaltende effektive Wirkstoffniveau. Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Tabletteneinnahmen ist für retardierte Arzneiformen größer als bei schnellfreisetzenden Formulierungen. So kann eine bessere Patienten-Compliance erreicht werden.

Vorteile einer multiple-unit-dosage-form sind:

- geringes Risiko von „dose dumping“
- die kleinen Pellets können mit Nahrungsmitteln gemischt werden und so die Einnahme erleichtern, insbesondere für ältere Patienten

Als retardierende Überzüge auf Wasserbasis eignen sich Eudragite, Cellulosen, Cellulosederivate und deren Mischungen.

Eudragit ist eine Handelsbezeichnung für Acrylharze, die als Filmüberzüge in der Tablettenherstellung verwendet werden. Eudragite sind Polymerisate auf Basis von Methacrylsäure und Methylemethacrylsäure.

- 5 Erfindungsgemäß können Eudragit NE30D, Eudragit NE40D, Eudragit RL, Eudragit RS und ihre Mischungen eingesetzt werden.

- 10 Bei Eudragit NE30D handelt es sich um Polyethylacrylatmethylemethacrylat in Form einer 30%igen wässrigen Dispersion, mit einem Verhältnis der Copolymeren von 2:1. Eudragit NE zeigt eine Filmbildungstemperatur von 5°C (Minimum). Das Copolymerisat hat einen neutralen Charakter und ist wasserunlöslich im gesamten pH-Bereich des Verdauungstrakts. Eudragit NE zeigt eine pH-unabhängige Permeabilität. Der Überzug eines wirkstoffhaltigen Kerns mit Eudragit NE führt demnach zu einer diffusionskontrollierten Retardierung der Wirkstofffreisetzung, da das Eudragit in Wasser quillt.

15

- Bei Eudragit RL und RS handelt es sich um Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an quartären Ammoniumgruppen und zwar um Polyethylacrylatmethylemethacrylattrimethylammoniummethylemethacrylatchlorid. Die Copolymerisate sind wasserunlöslich im gesamten pH-Bereich des Verdauungstrakts und zeigen eine pH-unabhängige Permeabilität.

20

Als Ethylcellulosen eignen sich Aquacoat und Surelease. Bei Aquacoat handelt es sich um eine ca 35%ige wässrige Dispersion mit Ethylcellulose. Bei Surelease handelt es sich um kolloidale Ethylcellulose auf Basis einer wässrigen Ammoniumhydroxid-Lösung.

25

In der Literatur wird das Überziehen mit Eudragit, insbesondere von Makropellets beschrieben. Makropellets können jedoch nicht zu multiple-unit-dosage-forms verarbeitet werden.

30

In „Coating of Ibuprofen crystals with Eudragit FS30D“, S. Schmid, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 333, Suppl. 1, 2000, 1-40, Nr. 78 wird ein Verkleben der Partikel dadurch vermieden, daß Glycerylmonostearat als Trennmittel und Polysorbat 80 als Netzmittel zu der Eudragit FS30D Polymerdispersion zugesetzt werden. Die Filmqualität ist vom Gewichtsanteil Glycerylmonostearat und Polysorbat abhängig.

In „Eudragit RL and RS Pseudolatices: properties and performance in pharmaceutical coating as a controlled release membrane for theophylline pellets“, R.-K. Chang, Drug Development and Industrial Pharmacy, 15 (2), 1989, S. 187-196 werden für das Überziehen von Theophyllin-Pellets mit Eudragit RL und/oder RS als Trennmittel Talk und Siliciumdioxid verwendet.

„Microencapsulated Eudragit RS30D coated controlled-release pellets: the influence of dissolution variables and topographical evaluation“, T. Govender, J. Microencapsulation, Vol. 14, No. 1, 1997, S. 1-13 beschreibt die Verwendung von Magnesiumstearat als „Antiklebemittel“ für das Überziehen von Kernen (Durchmesser ca. 1.9 mm) mit Eudragit RS30D.

In „Effect of pectinolytic enzymes on the theophylline release from pellets coated with water insoluble polymers containing pectin HM or calcium pectinate“, R. Semd , Int. J. Pharm., 197, 2000, S. 169-179, ebenso in „Influence of curing conditions on the drug release rate from Eudragit NE30D film coated sustained-release theophylline pellets“, K. Amighi, S.T.P. Pharma Sciences 7 (2), 1997, S. 141-147 werden Talk und eine Silicon-Emulsion (Antischaummittel) als Hilfsstoffe beim Überziehen von Makropellets (Durchmesser 1mm) mit Eudragit NE30D eingesetzt.

In „Aqueous polyacrylate dispersions as coating materials for sustained and enteric release systems“, D. Wouessidj , S.T.P. Pharma Sciences 7 (6), 1997, S. 469-475 wird das Überziehen mit Eudragit NE30D beschrieben. Eburnamonline-haltige Kerne (Durchmesser ca. 800 m) werden mit einer wässrigen Dispersion von Eudragit NE30D und 10% Talk als Trennmittel besprüht. Eine hohe Klebeneigung von Eudragit NE30D wird trotz der Verwendung von Talk beobachtet. Um ein Verkleben der Pellets beim Besprühen mit der Eudragit-Dispersion zu verhindern, wird ein diskontinuierliches Sprühverfahren angewendet, bei dem die Pellets abwechselnd besprüht und getrocknet werden. Die Prozesszeit beträgt im Labormaßstab mehr als 9 Stunden, d.h. dieses Verfahren ist sehr zeitintensiv.

Für die Verarbeitung von Eudragit NE30D wird vom Hersteller (Fa. R hm) die Verwendung von Glycerolmonostearat oder Talkum empfohlen. Mikronisiertes Talkum wird dabei in einer Menge von bis 100% bezogen auf die Polymermasse eingesetzt. Versuche zum Überziehen

von wirkstoffhaltigen Kernen mit Eudragit NE30D - Talkum-Suspensionen in Wirbelschichtgeräten unterschiedlicher Maschinenkonfigurationen waren erfolglos. Nach Auftrag von nur 20% des Polymeren kam es zu einem Verkleben der Mikropellets und damit zu einem Prozesszusammenbruch.

5

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer multiple-unit-dosage-form, die Mikropellets mit einem retardierenden Überzug enthält, der aus einer wässrigen Dispersion aufgetragen wird. Die Formulierung soll ein definiertes sustained-release Freisetzungsprofil für den (die) Wirkstoff(e) aufweisen. Die Herstellung soll kostengünstig und zeitsparend sein.

10

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß eine gute Verarbeitbarkeit von retardierenden, wässrigen Polymer-Dispersionen auch für Mikropellets erreicht werden kann, wenn man die wässrige Dispersion des/der retardierenden Polymer(en) in Kombination mit zwei Trennmitteln einsetzt. Hierbei zeigt das eine Trennmittel eine Dichte kleiner  $1 \text{ g/cm}^3$  und das andere Trennmittel eine Dichte größer  $1 \text{ g/cm}^3$ . Die Klebeneigung des/der retardierenden Polymer(en) wie z.B. Eudragit NE30D wird durch die Verwendung dieser beiden Trennmittel herabgesetzt. Dadurch können wirkstoffhaltige Kerne überzogen werden, ohne daß die Mikropellets verkleben. Durch die Verwendung zweier Trennmittel werden die Mikropellets lipophilisiert, wodurch eine Verlangsamung der Freisetzung und damit eine Kinetik nahezu nullter Ordnung erzielt werden kann.

15

Da die erfindungsgemäße Herstellung der Mikropellets mit Hilfe von wässrigen Polymer-Dispersionen erfolgt, ist dieses Verfahren kostengünstiger als Prozesse, bei denen organische Lösungsmittel zur Verarbeitung des/der retardierenden Polymer(en) eingesetzt werden. Teure, explosionsgeschützte Anlagen zum Überziehen der Wirkstoff-Kerne wie bei Verfahren, die mit Hilfe organischer Lösungsmittel erfolgen, sowie die teure Entsorgung dieser Lösungsmittel sind entbehrlich. Zudem ist das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren zeitsparend, da das Überziehen der wirkstoffhaltigen Kerne mit Hilfe zweier Trennmittel mit einer hohen Sprütrate und ohne Zwischentrocknungsschritte erfolgen kann.

25

30

Die erfindungsgemäßen Mikropellets enthalten einen wirkstoffhaltigen Kern der mit dem/den retardierenden Polymer(en) in Gegenwart zweier Trennmittel unterschiedlicher Dichte überzogen wird. Die so erhaltenen Mikropellets können zu Tabletten oder Kapseln weiterverarbeitet werden.

Kern:

Der wirkstoffhaltige Kern kann ein Wirkstoffpellet oder Wirkstoffgranulat sein, welches  
 5 den/die Wirkstoff(e) und pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthält. Hierzu werden  
 Wirkstoff(e) und Hilfsstoffe gemeinsam granuliert.

Der wirkstoffhaltige Kern kann einen „inerten Kern“ enthalten, der mit einer  
 wirkstoffhaltigen Schicht überzogen ist. Der „inerte Kern“ kann aus einem wasserunlöslichen  
 10 Material bestehen, beispielsweise Glas, Cellulose wie mikrokristalline Cellulose, Oxide  
 und/oder organische Polymere. Er kann auch aus wasserlöslichem Material aufgebaut sein,  
 wie anorganische Salze, Zucker oder non-pareils.

Gut wasserlösliche Wirkstoffe werden besonders bevorzugt, da mit anderen Methoden nur  
 15 schwer eine langanhaltende Freisetzung erreicht werden kann. Die Wasserlöslichkeit des  
 Wirkstoffs beträgt bevorzugt mehr als 300 g/l.

Als Beispiele für wasserlösliche Wirkstoffe seien genannt: beta-Blocker wie  
 Metoprololsuccinat, Opioide, wie Tramadol, Morphin, Oxycodon oder Hydrocodon. Die  
 20 Wirkstoffe können als pharmazeutisch unbedenkliche Salze, Hydrate, Solvate sowie in Form  
 von Derivaten eingesetzt werden. Es können auch Kombinationen aus zwei oder mehreren  
 Wirkstoffen eingesetzt werden.

Die Wirkstoffgehalte können je nach eingesetztem Wirkstoff und gewünschter  
 25 Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. So kann der Wirkstoffgehalt im  
 Bereich von 0,1 bis 98 Gew.%, vorzugsweise von 50 bis 80 Gew.% bezogen auf das  
 Gesamtgewicht des Kerns liegen.

Das inerte Kernmaterial kann mit dem (den) Wirkstoff(en) in Form von Kristallen,  
 30 Agglomeraten, etc. beschichtet sein. Die Wirkstoff-Beschichtung der inerten Kerne kann  
 beispielsweise mit Hilfe von Granulierung oder Spray-Coating erfolgen. Die Größe der  
 wirkstoffhaltigen Kerne beträgt 200 bis 1000 µm, bevorzugt 200-800µm.

Vor Beschichtung des inerten Kernmaterials kann der (die) Wirkstoff(e) mit Hilfsstoffen gemischt werden, beispielsweise Bindemittel, Tenside, Sprengmittel und/oder andere pharmazeutisch akzeptable Hilfstoffe. Als Bindemittel können Cellulosen, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Natriumcarboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Zucker und/oder Stärke eingesetzt werden. Als Tenside eignen sich nicht-ionische oder ionische oberflächenaktive Substanzen, wie z.B. Natriumlaurylsulfat.

#### Überzug:

Die wirkstoffhaltigen Kerne werden mit einer Schicht, die ein oder mehrere retardierende Polymere enthält, überzogen.

Als retardierende Polymere eignen sich Eudragit NE, Eudragit RL, Eudragit RS, Aquacoat, Surelease oder deren Mischungen. Bevorzugt wird Eudragit NE30D.

Der Gehalt an retardierendem Polymer beträgt 40-90 Gew.% bezogen auf den gesamten Überzug. Bevorzugt wird ein Gehalt von 60-70 Gew.%. Das/die retardierende(n) Polymer(en) wird zusammen mit einer Mischung aus zwei oder mehreren Trennmitteln eingesetzt, wobei mindestens ein Trennmittel eine Dichte kleiner  $1 \text{ g/cm}^3$  (bei  $20^\circ\text{C}$ ) und mindestens ein Trennmittel eine Dichte größer  $1 \text{ g/cm}^3$  (bei  $20^\circ\text{C}$ ) aufweist.

Als Trennmittel mit einer Dichte kleiner  $1 \text{ g/cm}^3$  eignen sich beispielsweise Alkali- oder Erdalkalifettsäuren, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Aluminiumstearat oder Magnesiumsalze der Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure oder Palmitinsäure.

Als Trennmittel mit einer Dichte größer  $1 \text{ g/cm}^3$  eignen sich beispielsweise Schichtsilicate wie Talk, Kaolinit, Pyrophyllit, Attapulgit, Sepiolit, Muskovit, Montmorillonit und/oder Vermiculit.

Durch die Mischung mindestens zweier Trennmittel sehr unterschiedlicher Dichte wird offensichtlich eine Annäherung an die Dichte von Wasser erreicht. In Wasser tritt weder eine Sedimentation des Trennmittels mit der Dichte größer  $1 \text{ g/cm}^3$ , noch eine Schaumbildung des

Trennmitteln mit der Dichte kleiner  $1 \text{ g/cm}^3$  auf. Eine Verwendung von Tensiden oder Antischaummitteln ist nicht notwendig.

Der Gehalt eines oder mehrerer Trennmittel mit einer Dichte größer  $1 \text{ g/cm}^3$  beträgt 20 bis 60 Gew.% bezogen auf das Trockengewicht des/der retardierenden Polymer(en). Bevorzugt wird ein Gehalt von 30-50 Gew.%.

Der Gehalt eines oder mehrerer Trennmittel mit einer Dichte kleiner  $1 \text{ g/cm}^3$  beträgt 5 bis 40 Gew.% bezogen auf das Trockengewicht des/der retardierenden Polymer(en). Bevorzugt wird ein Gehalt von 10-30 Gew.%.

Als weitere Hilfsstoffe können beispielsweise Klebemittel wie Aerosil oder Polyethylenglycole (z. B. PEG 8000) eingesetzt werden. Ein Zusatz von Weichmachern ist nicht erforderlich.

Die Schichtdicke des Überzugs beträgt bevorzugt 25-75  $\mu\text{m}$ .

Der Durchmesser der überzogenen Mikropellets kann 200-1500  $\mu\text{m}$  betragen. Bevorzugt wird ein Durchmesser von 300-800  $\mu\text{m}$ .

#### Verfahren:

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Mikropellets wird zunächst eine wässrige Suspension aus retardierendem(n) Polymer(en), mindestens zwei Trennmitteln mit unterschiedlicher Dichte und ggf. Hilfsstoffen (z.B. Klebemittel) hergestellt. In einem Wirbelschichtgerät wird diese Suspension auf die wirkstoffhaltigen Kerne aufgesprüht. Als Wirbelschichtgeräte können Geräte vom Typ „top-spray“, „Wurster-bottom-spray“ oder „tangential-spray“ eingesetzt werden (vgl. auch „Air suspension coating for multiparticulates“, D. Jones, Drug Development and Industrial Pharmacy, 20(20), 1994, S. 3175-3206). Besonders bevorzugt wird ein Wirbelschichtgerät der Fa. Glatt mit Wurster-Insert. Ein Düsendurchmesser von 0.8-2.0 mm, eine Sprühdrate von 20 bis 600 ml/min., ein Sprühdruk von 1.0 bis 2.7 bar sowie eine Produkttemperatur von 22 °C bis 26 °C während des Sprühprozesses sind vorteilhaft. Das Trocknen der Mikropellets erfolgt im



Wirbelschichtgerät vorzugsweise bei einer Produkttemperatur von 25-30°C. Nach dem Sieben erhält man fließfähige Mikropellets mit einheitlicher Korngrößenverteilung.

#### Weiterverarbeitung zu Tabletten:

5

Die überzogenen, wirkstoffhaltigen Mikropellets werden mit Hilfsstoffen gemischt und zu Tabletten verpresst.

Als Hilfsstoffe bei der Tablettenherstellung eignen sich:

10

- Füllstoffe wie Cellulose und/oder Cellulosederivate (z. B. mikrokristalline Cellulose), Zucker (z. B. Lactose, Glucose, Saccharose), Zuckeralkohole (z. B. Mannit, Sorbit), Stärke (z. B. Kartoffel-, Weizen-, Mais- und/oder Reisstärke),

- Schmiermittel wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, hydrierte Pflanzenöle und/oder Talkum,

15

- Fließregulierungsmittel wie hochdisperses Siliciumdioxid,

- Sprengmittel wie Stärke und -derivate (Natriumcarboxymethylstärke), quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, unmodifizierte oder modifizierte Cellulose (z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, quervernetzte Carboxymethylcellulose) und/oder Algininate.

20

Die Tabletten können mit einem filmbildenden Material überzogen werden, um eine glatte Oberfläche zu erhalten oder um die Stabilität der Tablette während der Verpackung und dem Transport zu erhöhen. Dieser Tablettenüberzug kann beispielsweise Additive wie „anti-tacking“ Materialien oder Farbstoffe enthalten.

25

Der Gehalt der Mikropellets beträgt maximal 70% des gesamten Tablettengewichts. Bevorzugt wird ein Gehalt von 25-55%.

#### 30 Weiterverarbeitung zu Kapseln:

Die überzogenen, wirkstoffhaltigen Mikropellets können in Kapseln gefüllt werden. Als Kapseln eignen sich Hart- oder Weichgelatine-kapseln.

Freisetzungsprofil:

- 5 In-vitro Freisetzungstudien für die beschriebenen multiple-unit-dosage-forms wurden mit einer USP Standard-Apparatur mit simuliertem Magensaft ( $\text{pH} = 1,2$ ) oder im Puffermedium ( $\text{pH} = 6,8$ ) durchgeführt. Die Wirkstofffreisetzung aus den retardierten Mikropellets erfolgt unabhängig vom gewählten Wirkstoff gemäß einer Freisetzungskinetik nullter Ordnung.

Ansprüche:

1. Multiple-unit-dosage-form mit wirkstoffhaltigen Mikropellets, die mit einem oder mehreren retardierenden Polymeren auf Wasserbasis und mindestens zwei Trennmitteln überzogen sind, gekennzeichnet durch mindestens ein Trennmittel mit einer Dichte kleiner  $1 \text{ g/cm}^3$  und mindestens ein Trennmittel mit einer Dichte größer  $1 \text{ g/cm}^3$ .
2. Multiple-unit-dosage-form gemäß Anspruch 1 mit Eudragit NE, Eudragit RS, Eudragit RL, Cellulose, Cellulosederivate oder deren Mischungen als retardierende Polymere.
3. Multiple-unit-dosage-form nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch überzogene Mikropellets mit einer Größe von  $200\text{-}1500\mu\text{m}$ , insbesondere  $300\text{-}800\mu\text{m}$ .
4. Multiple-unit-dosage-form nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch mindestens ein Trennmittel mit einer Dichte kleiner  $1 \text{ g/cm}^3$  aus der Gruppe Alkali- oder Erdalkalifettsäuren, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Aluminiumstearat oder Magnesiumsalze der Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure oder Palmitinsäure.
5. Multiple-unit-dosage-form nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch mindestens ein Trennmittel mit einer Dichte größer  $1 \text{ g/cm}^3$  aus der Gruppe der Schichtsilicate wie Talk, Kaolinit, Pyrophyllit, Attapulgit, Sepiolit, Muskovit, Montmorillonit oder Vermiculit.
6. Multiple-unit-dosage-form gemäß Anspruch 1 mit mindestens einem beta-Blocker und/oder mindestens einem Opioid als Wirkstoff.
7. Multiple-unit-dosage-form gemäß Anspruch 6 mit Metoprololsuccinat oder dessen Solvat als beta-Blocker.
8. Multiple-unit-dosage-form gemäß Anspruch 6 mit Tramadol, Morphin, Oxycodon, Hydrocodon oder deren Salze oder Solvate als Opioid.
9. Multiple-unit-dosage-form nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Mikropellets zu Tabletten weiterverarbeitet worden sind.
10. Multiple-unit-dosage-form nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Mikropellets in Kapseln gefüllt worden sind.
11. Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Mikropellets, die mit einem oder mehreren retardierenden Polymeren und mindestens zwei Trennmitteln überzogen sind, dadurch gekennzeichnet, daß das eine Trennmittel eine Dichte kleiner  $1 \text{ g/cm}^3$  und das andere Trennmittel eine Dichte größer  $1 \text{ g/cm}^3$  aufweist.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, gekennzeichnet durch Eudragit NE, Eudragit RS, Eudragit RL, Cellulose, Cellulosederivate oder deren Mischungen als retardierenden Polymeren.
13. Verfahren gemäß Anspruch 11, wobei die Mikropellets durch Besprühen von wirkstoffhaltigen Kernen mit einer wässrigen Dispersion eines oder mehrerer retardierender Polymere und mindestens zwei Trennmitteln hergestellt werden.
14. Verfahren gemäß Anspruch 13, gekennzeichnet durch mindestens ein Trennmittel mit einer Dichte kleiner  $1 \text{ g/cm}^3$  aus der Gruppe Alkali- oder Erdalkalifettsäuren, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Aluminiumstearat oder Magnesiumsalze der Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure oder Palmitinsäure.
15. Verfahren gemäß Anspruch 13, gekennzeichnet durch mindestens ein Trennmittel mit einer Dichte größer  $1 \text{ g/cm}^3$  aus der Gruppe der Schichtsilicate wie Talk, Kaolinit, Pyrophyllit, Attapulgit, Sepiolit, Muskovit, Montmorillonit und/oder Vermiculit.